

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000382

International filing date: 18 February 2005 (18.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR
Number: 0401690
Filing date: 20 February 2004 (20.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 25 April 2005 (25.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 NOV. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

ETABLISSMENT PUBLIC NATIONAL

CRÉE PAR LA LOI N° 51-444 DU 19 AVRIL 1951





26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 e W / 210502

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

20 FEV 2004

LIEU

75 INPI PARIS 26Bis SP

N° D'ENREGISTREMENT

0401690

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

20 FEV. 2004

Vos références pour ce dossier

(facultatif) 38093

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

LES LABORATOIRES SERVIER
Direction Brevets
12, place de La Défense
F-92415 COURBEVOIE Cedex

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de

brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux dérivés azabicycliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

LES LABORATOIRES SERVIER

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile
ou
siège

Rue

12, place de La Défense

Code postal et ville

92 415 COURBEVOIE Cedex

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

01.55.72.60.00

N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

20 FEV 2004

LIEU

75 INPI PARIS 26Bis SP

N° D'ENREGISTREMENT

0401690

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		
Nom		RIVIERE
Prénom		François
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	12, place de La Défense
	Code postal et ville	92 14 15 COURBEVOIE Cedex
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13
Adresse électronique (facultatif)		
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI
François RIVIERE, Ingénieur Brevets		

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'azabicycliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont particulièrement intéressants d'un point de vue pharmacologique pour leur interaction avec les systèmes histaminergiques centraux in vivo, trouvant leur application dans le traitement des neuropathologies associées au vieillissement cérébral, des troubles de l'humeur, du comportement alimentaire et du rythme veille-sommeil, ainsi que du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels.

Le vieillissement de la population par augmentation de l'espérance de vie à la naissance a entraîné parallèlement un large accroissement de l'incidence des neuropathologies liées à l'âge et notamment de la maladie d'Alzheimer. Les principales manifestations cliniques du vieillissement cérébral et surtout des neuropathologies liées à l'âge, sont les déficits des fonctions mnésiques et cognitives qui peuvent conduire à la démence.

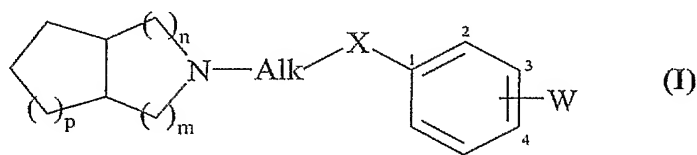
Au niveau du système nerveux central, de récentes études neuropharmacologiques ont montré que l'histamine *via* les systèmes histaminergiques centraux jouait un rôle de neurotransmetteur ou neuromodulateur en situations physiologiques ou physiopathologiques (Pell et Green, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1986, 9, 209-254; Schwartz et al., *Physiol. Rev.*, 1991, 71, 1-51). Ainsi, il a été montré que l'histamine intervenait dans divers processus physiologiques et comportementaux tels que la thermorégulation, la régulation neuro-endocrinienne, le rythme circadien, les états cataleptiques, la motricité, l'agressivité, le comportement alimentaire, l'apprentissage et la mémorisation, ainsi que la plasticité synaptique (Hass et al., *Histaminergic neurones : morphology and function*, Boca Roton, FL : CRC Press, 1991, pp. 196-208 ; Brown et al., *Prog. Neurobiology*, 2001, 63, 637-672).

Des études, réalisées chez l'animal, ont montré que l'augmentation des taux endogènes extra-synaptiques d'histamine permettait de promouvoir les états de vigilance, les processus d'apprentissage et de mémoire, de réguler la prise alimentaire, et de s'opposer à

des crises convulsives (Brown et al., *Prog. Neurobiol.*, 2000, 63, 637-672; Passani et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, 24, 107-113). En conséquence, les indications thérapeutiques potentielles pour des composés capables d'augmenter le turn-over ou la libération d'histamine au niveau central sont le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff et les démences frontales ou sous-corticales d'origine vasculaires ou autres, ainsi que le traitement des troubles de l'humeur, des crises convulsives, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels. Par ailleurs, des travaux ont montré qu'une injection d'histamine au niveau des noyaux centraux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la satiété atténue l'alimentation chez le rat. De plus, un hypofonctionnement de la transmission histaminergique a été mis en évidence chez des rats génétiquement obèses (Machidori et al., *Brain Research*, 1992, 590, 180-186). En conséquence, les troubles du comportement alimentaire et l'obésité sont également des indications thérapeutiques potentielles pour les composés de la présente invention.

Quelques documents décrivent des composés comportant un motif octahydrocyclopenta-[b]pyrrole ou octahydrocyclopenta[c]-pyrrole [US 2,962,496 ; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 10, 1009-1010 ; *Tetrahedron*, 1991, 47(28), 5161-5172 ; *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29 (28), 3481-3482 ; *J. Med. Chem.*, 1973, 16(4), 394-397]. Certains de ces composés sont connus pour leur utilité dans le traitement de maladies cardiovasculaires notamment de l'hypertension ou comme anesthésiant local, d'autres ont été étudiés du point de vue mécanistique sur des réactions chimiques de type cycloaddition ou cyclisation intramoléculaire catalysée. En revanche, aucun document ne décrit ou ne suggère pour ces composés une activité in vivo en tant qu'activateurs des systèmes histaminergiques centraux, propriété originale des composés revendiqués par la Demanderesse.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- m et n, identiques ou différents, représentent un entier compris inclusivement entre 0 et 2 avec la somme des deux entiers comprise inclusivement entre 2 et 3,
 - p représente 1 ou 2,
 - Alk représente une chaîne alkylène, alkénylène ou alkynylène,
- 5
- X représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement $-N(R)-$, avec R représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
 - W représente un groupement choisi parmi cyano (lorsque X représente un atome d'oxygène ou un groupement NR'), $-N(R_1)-Z_1-R_2$ et $-Z_2-NR_1R_2$,
avec :
- 10
- R' représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
 - Z_1 représentant $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$, $-C(O)-N(R_3)-$, $-C(S)-N(R_3)-$, $-C(NR_4)-N(R_3)-$, $-C(O)-O-$, $-C(S)-O-$, $-S(O)_r-$, avec $r = 1$ ou 2 ,
 - Z_2 représentant $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$, $-S(O)_r-$,
 - R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un
- 15
- groupement alkyle, cycloalkyle éventuellement substitué, un groupement hétérocycloalkyle éventuellement substitué, un groupement aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,
 - ou alors R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les portent, un groupement hétérocycloalkyle éventuellement substitué, ou hétéroaryle
- 20
- éventuellement substitué,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- le terme alkyle désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à
- 25
- 6 atomes de carbone,
 - le terme alkoxy désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou

ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,

- le terme perhalogénoalkyle désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,

- le terme alkylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

- le terme alkénylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,

- le terme alkynylène désigne un radical bivalent linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbones et de 1 à 3 triples liaisons,

- le terme aryle désigne un groupement phényle, naphtyle, indanyle, indényle, dihydronaphtyle ou tétrahydronaphtyle,

- le terme hétéroaryle désigne un groupement monocyclique ou bicyclique dans lequel un des cycles est aromatique, comportant de 5 à 11 chaînons et 1 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre,

- le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicycle hydrocarboné comportant de 3 à 11 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations,

- le terme hétérocycloalkyle désigne un groupement mono ou bicyclique saturé ou insaturé par 1 ou 2 insaturations, contenant de 4 à 11 chaînons et possédant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,

l'expression "éventuellement substitué" affectée aux termes cycloalkyle, aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, signifie que ces groupements peuvent être substitués par 1 à 3 substituants, identiques ou différents, choisis parmi alkyle, alkoxy, halogène, hydroxy, perhalogénoalkyle, nitro, amino (non substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle), acyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyles), acylamino (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle), alkoxycarbonyle, formyle, carboxy, sulfo, cyano, étant entendu que les groupements aryle ou hétéroaryle peuvent être en plus substitués par un ou deux groupements oxo sur la partie non aromatique et les groupements cycloalkyle ou hétérocycloalkyle peuvent être substitués également par un ou deux groupements oxo.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les

acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

5 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc...

Les groupements préférés aryles sont le groupement phényle.

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés pour lesquels n et m représentent 1.

D'autres composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels p est égal à 1.

10 Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre (plus avantageusement d'oxygène).

Un autre aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement $-N(R)-$ (plus avantageusement NH).

15 De manière avantageuse les composés de formule (I) sont ceux pour lesquels W :

- représente un groupement $-C(O)-NR_1R_2$ où R_1 , R_2 représentent indépendamment un groupement alkyle ou un atome d'hydrogène, ou alors R_1 , R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les portent un groupement choisi parmi pyrrolyle, pipérazinyle, pipéridinyle, azépanyle, morpholino, thiomorpholino et octahydrocyclopentapyrrolyle,
- 20 - représente un groupement $-N(R_1)-C(O)-R_2$, où R_1 , R_2 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle.

Plus avantageusement, W se trouve en position 4 du groupe phényle auquel il est lié.

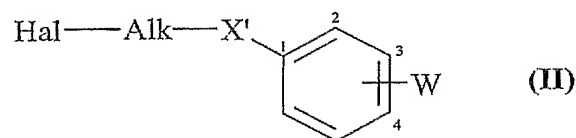
Parmi les composés particulièrement avantageux se trouvent les composés de l'invention pour lesquels Alk représente une chaîne alkylène (plus particulièrement $-(CH_2)_q-$). Plus

avantageusement, les composés de l'invention comportent une chaîne $-(CH_2)_q-$ où $q=3$.

Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels n , m et p valent 1, Alk représente un groupement propylène, W représente un groupement $-C(O)-NR_1R_2$ où R_1 , R_2 représentent indépendamment un groupement alkyle ou un atome d'hydrogène, et W se trouve positionné en 4 du groupement phényle auquel il est lié.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement le 4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylpropoxy)benzonitrile, et la 4-[(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylpropoxy)benzamide.

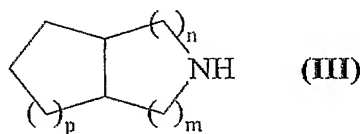
L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle :

Alk est tel que défini dans la formule (I), Hal représente un atome d'halogène, X' représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement $-N(p)-$, où (p) représente un atome d'hydrogène, un groupement de protection classique de l'atome d'azote ou un groupement alkyle, et W est tel que défini dans la formule (I),

composé de formule (II) qui après déprotection éventuelle, se condense en milieu basique avec un bicyclic de formule (III) :

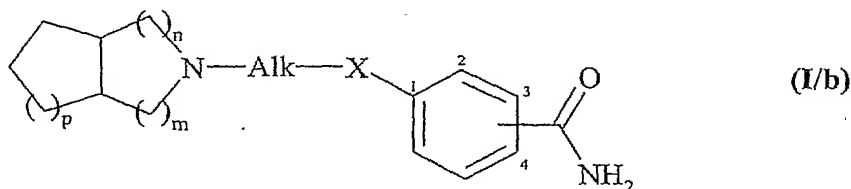


dans laquelle :

n , m et p sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I),

- 7 -

- composé de formule (I) qui, lorsque W représente un groupement cyano, réagit avec la soude ou la potasse,
pour conduire au composé de formule (I/b) :



- 5 cas particulier des composés de formule (I) pour lequel Alk, n, m, p et X sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I) :

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de
10 séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,
- étant entendu :
- qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les
15 groupements carbonyles, thiocarbonyles, amino, alkylamino du réactif de départ (II) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,
- que les réactifs (II), et (III) sont préparés selon des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

- 20 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

- 25 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale,

transdermique, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

5 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,05 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par des techniques spectroscopiques et spectrométriques usuelles.

10 Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

PREPARATION 1 : *N*-(4-Chlorobutyl)-*N*-(4-cyanophényl)acétamide

9 g (54,1 mmol) de *N*-(4-cyanophényl)acétamide sont mis en solution dans 100 ml de THF. Le mélange est refroidi à 0°C avant l'addition goutte à goutte de 51 ml d'une solution
15 1,6 N dans l'hexane de *n*BuLi (1,5 éq). La solution est laissée remonter à température ambiante pendant 1 heure puis refroidie à 0°C avant l'ajout goutte à goutte de 9,9 ml de 1-chloro-4-iodobutane (81 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h puis hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 ml) et extraite par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur
20 sulfate de magnésium et concentrées. Une purification par chromatographie sur silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 1/1) conduit à une huile jaune contenant le produit attendu.

PREPARATION 2 : *N*-(3-Chloropropyl)-*N*-(4-cyanophényl)acétamide

25 Le procédé expérimental est identique à celui de la Préparation 1 en remplaçant le 1-chloro-4-iodobutane par le 1-chloro-3-iodopropane.

PREPARATION 3 : *N*-(2-Chloroéthyl)-*N*-(4-cyanophényl)acétamide

Le procédé expérimental est identique à celui de la Préparation 1 en remplaçant le 1-chloro-4-iodobutane par le 1-chloro-2-iodoéthane.

EXEMPLE 1 : Oxalate de 4-(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)-benzonitrile

Stade 1 : 4-(3-Chloropropoxy)benzonitrile

Un mélange de 0,47 g (0,004 mole) de 4-hydroxybenzonitrile, 0,63 g (0,004 mole) de 1-bromo-3-chloropropane et 1,95 g (0,006 mole) de carbonate de césium dans 10 ml d'acétonitrile est chauffé au reflux pendant 5 heures.

Stade 2 : Oxalate de 4-(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)-benzonitrile

Dans le milieu réactionnel du stade 1 à température ambiante sont ajoutés 0,44 g (0,004 mole) d'octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole et 0,30 g (0,002 mole) d'iodure de sodium et le chauffage au reflux est repris pendant 16 heures. Le précipité est filtré, rincé avec de l'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec. Le résidu est repris dans du dichlorométhane. Cette solution est extraite avec de la soude, puis de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Le résidu est purifié par technique de chromatographie préparative sur phase Lichroprep RP-18. Le produit du titre est recristallisé dans l'éthanol sous forme d'oxalate.

ESI⁺ : [M+H]⁺ 271,1810 (théorie : 271,1810)

EXEMPLE 2 : Oxalate du 4-(2-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yléthoxy)-benzonitrile

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 1-bromo-3-chloropropane, par le 1-bromo-2-chloroéthane.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
5	Calculé :	62,42	6,40	8,09
	Trouvé :	62,09	6,38	8,09

EXEMPLE 3 : Oxalate du 4-(4-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylbutoxy)-benzonitrile

10 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 1-bromo-3-chloropropane, par le 1-bromo-2-chlorobutane.

Microanalyses élémentaires :

		C %	H %	N %
	Calculé :	63,28	6,89	7,31
	Trouvé :	62,14	6,78	6,91

15 **EXEMPLE 4 : Oxalate du N-[4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylpropoxy)-phényl]acétamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par la N-(4-hydroxyphényl)acétamide.

20 RMN¹H (DMSO D₆) : δ (ppm) : 1,40-1,80 (m,6H) ; 2,00 (s,3H) ; 2,10 (quint,2H) ; 2,80 (m,4H) ; 3,25 (t,2H) ; 3,60 (m,2H) ; 4,00 (t,2H) ; 6,90 (d,2H) ; 7,50 (d,2H) ; 9,80 (s,1H).

EXEMPLE 5 : Oxalate du N-[3-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylpropoxy)-phényl]acétamide

25 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par la N-(3-hydroxyphényl)acétamide.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	61,21	7,19	7,14
Trouvé :	61,06	7,28	7,06

5 **EXEMPLE 6 : Oxalate de la *N*-éthyl-4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl-propoxy)benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par la *N*-éthyl-4-hydroxybenzamide.

10 **EXEMPLE 7 : Oxalate de la *N*-cyclopentyl-4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par la *N*-cyclopentyl-4-hydroxybenzamide.

15 **EXEMPLE 8 : Oxalate de la *N*-cyclopentyl-*N*-éthyl-4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par la *N*-cyclopentyl-*N*-éthyl-4-hydroxybenzamide.

EXEMPLE 9 : Oxalate de la *N,N*-diéthyl-4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yl-propoxy)benzamide

20 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par la *N,N*-diéthyl-4-hydroxybenzamide.

EXEMPLE 10 : Oxalate de la *N,N*-dicyclopropyl-4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par la *N,N*-dicyclopropyl-4-hydroxybenzamide.

EXEMPLE 11 : Oxalate du 2-{3-[4-(1-azépanylcarbonyl)phénoxy]propyl}octahydro-cyclopenta[c]pyrrole

5 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(1-azépanylcarbonyl)phénol.

EXEMPLE 12 : Oxalate du 2-{3-[4-(thiomorpholinocarbonyl)phénoxy]propyl}-octahydrocyclopenta[c]pyrrole

10 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(thiomorpholinocarbonyl)phénol.

EXEMPLE 13 : Oxalate du 2-{3-[4-(morpholinocarbonyl)phénoxy]propyl}-octahydrocyclopenta[c]pyrrole

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(morpholinocarbonyl)phénol.

15 Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
<i>Calculé :</i>	61,59	7,19	6,25
<i>Trouvé :</i>	61,50	7,21	6,30

EXEMPLE 14 : Oxalate du 2-{3-[4-(1-pipérazinylcarbonyl)phénoxy]propyl}-octahydrocyclopenta[c]pyrrole

20

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(1-pipérazinylcarbonyl)phénol.

EXEMPLE 15 : Oxalate de la 2-[4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)benzoyl]isoindoline

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-ylcarbonyl)-phénol.

5 **EXEMPLE 16 : Oxalate de la 5-bromo-2-[4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)benzoyl]isoindoline**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-[(5-bromo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)carbonyl]phénol.

10 **EXEMPLE 17 : Oxalate du 2-{3-[4-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylcarbonyl)-phenoxy]propyl}octahydrocyclopenta[c]pyrrole**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1 en remplaçant au stade 1 le 4-hydroxybenzonitrile, par le 4-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylcarbonyl)phénol.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
15 Calculé :	62,65	7,21	5,41
Trouvé :	63,14	7,30	5,47

EXEMPLE 18 : Oxalate du 4-[(4-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylbutyl)-amino]benzonitrile

20 Stade 1 : *N*-(4-Cyanophényl)-*N*-(4-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylbutyl)-acétamide

2 g (8 mmol) du dérivé chloré synthétisé dans la Préparation 1 sont mis en solution dans 65 ml d'éthanol avec 1,5 g d'octahydrocyclopenta[c]pyrrole (2 éq) et 12 mg de NaI (0,01 éq). Le mélange est chauffé 18 heures à reflux avant d'être évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle puis lavé par de la soude normale. La phase

organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée et purifiée par colonne chromatographique sur silice (éluant : dichlorométhane-éthanol : 9/1) pour fournir 1,4 g du produit attendu.

Stade 2 : Oxalate du 4-[(4-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylbutyl)amino]benzonitrile

A une solution du composé préparé au stade précédent (423 mg) dans 2,6 ml d'éthanol sont ajoutés 133 mg (1,5 éq) d'éthanolate de sodium. Le mélange est porté à reflux pendant 5 heures puis concentré sous vide. Le résidu est repris par du dichlorométhane, lavé par de l'eau, puis séché sur sulfate de magnésium avant évaporation du solvant. Une purification par colonne chromatographique (éluant : dichlorométhane/éthanol/ammoniaque : 10/0,5/0,25) permet d'obtenir 330 mg de produit. 260 mg de ce composé sont mis en solution dans de l'éthanol puis l'ajout de 2,5 équivalent d'acide oxalique en solution dans l'éthanol conduit à la précipitation du sel.

ESI⁺ : [M+H] 284,2085 (théorie : 284,2127)

EXEMPLE 19 : Oxalate du 4-[(3-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-ylpropyl)amino]benzonitrile

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 18 en remplaçant la le réactif de la Préparation 1 par celui de la Préparation 2.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
<i>Calculé :</i>	63,49	7,01	11,69
<i>Trouvé :</i>	63,22	7,04	11,47

EXEMPLE 20 : Oxalate du 4-[(2-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yléthyl)amino]benzonitrile

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 18 en remplaçant la le réactif de la Préparation 1 par celui de la Préparation 3.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	60,81	6,49	11,56
Trouvé :	60,60	6,00	11,30

5 **EXEMPLE 21 : Oxalate de la 4-[(4-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylbutyl)-amino]benzamide**

436 mg du composé de l'exemple 18 sont mis en solution dans 4 ml d'éthanol. 86 mg de potasse (1 éq) sont dissous dans 1,5 ml d'eau avant d'être ajoutés à la solution alcoolique. Le milieu est porté à reflux pendant 1,5 heure puis évaporé à sec. Le résidu est repris par
 10 du dichlorométhane. Cette solution est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. Le produit est cristallisé sous forme d'oxalate.

ESI⁺ : [M+H] 302,2212 (théorie : 302,2232)

EXEMPLE 22 : Oxalate de la 4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylpropoxy)-benzamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 21 en en partant du composé de l'Exemple 1.

Microanalyses élémentaires :

	C %	H %	N %
Calculé :	55,50	6,26	6,35
Trouvé :	54,67	6,08	6,28

20 **EXEMPLE 23 : Oxalate de la 4-[(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-ylpropyl)-amino]benzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 21 en en partant du composé de l'Exemple 19.

EXEMPLE 24 : Oxalate de la 4-[(2-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1*H*)-yléthyl)-amino]benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 21 en en partant du composé de l'Exemple 20.

ETUDES PHARMACOLOGIQUES
DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE A : Dosages cérébraux de la N^t-Méthylhistamine chez la souris NMRI

Cette étude réalisée selon la méthode de Taylor et al. (*Biochem. Pharm.*, 1992, 44, 1261-1267), a pour objectif d'évaluer l'activité *ex vivo* des composés de la présente invention en tant qu'antagonistes des récepteurs histaminergiques centraux de type H3. Cette activité est révélée par la mesure, après traitement par voie orale des composés sous étude, des taux centraux de N^t-Méthylhistamine, métabolite principal de l'histamine. Une augmentation des concentrations cérébrales de N^t-Méthylhistamine signe une augmentation du turn-over de l'histamine par blocage des récepteurs histaminergiques centraux de type H3.

Des souris NMRI (18-20g) sont traitées par voie orale par les composés de la présente invention ou par leur véhicule (20 ml/kg). Deux heures après le traitement pharmacologique, les animaux sont sacrifiés, les cerveaux sont prélevés, congelés dans l'azote liquide, pesés et homogénéisés dans HClO₄ 0,1N à 4°C. Les homogénats sont centrifugés (15000g, 17 min, 4°C). Les surnageants sont récupérés et aliquotés. Les aliquotes sont congelés dans l'azote liquide et stockés à -80°C jusqu'à leur analyse.

La détermination des taux cérébraux de N^t-Méthylhistamine est réalisée par électrophorèse capillaire couplée à la détection par fluorescence induite par laser (*J. Chromatogr. A.*, 1996, 755, 99-115). Les taux tissulaires de N^t-Méthylhistamine sont exprimés en ng/g de cerveau frais. La comparaison des taux cérébraux de N^t-Méthylhistamine entre les animaux traités par le véhicule (témoins) et les animaux traités (n=5/groupe) par les composés de la présente invention est effectuée par une analyse de variance à un facteur suivie si nécessaire par une analyse complémentaire (test de Dunnett).

Les résultats montrent que les composés de la présente invention sont capables, pour des doses comprises entre 3 et 10 mg/kg PO, d'augmenter de plus de 50 % les concentrations cérébrales endogènes de Nt-Méthylhistamine. A titre indicatif, les composés des exemples 4 et 22, pour des doses de 3 mg/kg PO, augmentent de 52 % et 33 % respectivement les concentrations cérébrales endogènes de Nt-Méthylhistamine et, le composé de l'exemple 22, pour une dose de 10 mg/kg PO, augmente de 85 % les concentrations cérébrales endogènes de Nt-Méthylhistamine. Ces résultats montrent que les composés de la présente invention sont de puissants activateurs des systèmes histaminergiques centraux, actifs par voie orale et d'une durée d'action au moins égale à plusieurs heures.

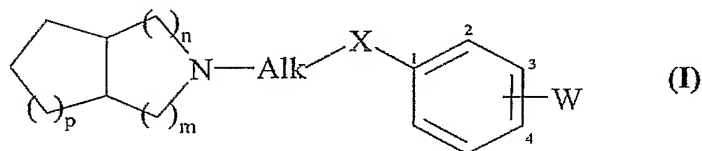
EXEMPLE B : Compositions pharmaceutiques

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 100 mg :

Composé de l'exemple 22	100 g
Hydroxypropylcellulose	20 g
Polyvinylpyrrolidone	20 g
Amidon de blé	150 g
Lactose	900 g
Stéarate de magnésium	30 g

REVENDICATIONS

I- La présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5
 - **m** et **n**, identiques ou différents, représentent un entier compris inclusivement entre 0 et 2 avec la somme des deux entiers comprise inclusivement entre 2 et 3,
 - **p** représente 1 ou 2,
 - **Alk** représente une chaîne alkylène, alkénylène ou alkynylène,
 - **X** représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement $-N(R)-$, avec R
- 10
 - représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
 - **W** représente un groupement choisi parmi cyano (lorsque X représente un atome d'oxygène ou un groupement NR'), $-N(R_1)-Z_1-R_2$ et $-Z_2-NR_1R_2$, avec :
 - R' représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
 - 15
 - Z_1 représentant $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$, $-C(O)-N(R_3)-$, $-C(S)-N(R_3)-$, $-C(NR_4)-N(R_3)-$, $-C(O)-O-$, $-C(S)-O-$, $-S(O)_r-$, avec $r = 1$ ou 2,
 - Z_2 représentant $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$, $-S(O)_r-$,
 - R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, cycloalkyle éventuellement substitué, un groupement
 - 20
 - hétérocycloalkyle éventuellement substitué, un groupement aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,
 - ou alors R_1 et R_2 ou R_2 et R_3 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les portent,

un groupement hétérocycloalkyle éventuellement substitué, ou hétéroaryle éventuellement substitué,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

5 étant entendu que :

- le terme alkyle désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

- le terme alkoxy désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,

10 - le terme perhalogénoalkyle désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,

- le terme alkylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

15 - le terme alkénylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,

- le terme alkynylène désigne un radical bivalent linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbones et de 1 à 3 triples liaisons,

- le terme aryle désigne un groupement phényle, naphthyle, indanyle, indényle, dihydronaphthyle ou tétrahydronaphthyle,

20 - le terme hétéroaryle désigne un groupement monocyclique ou bicyclique dans lequel un des cycles est aromatique, comportant de 5 à 11 chaînons et 1 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre,

- le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicycle hydrocarboné comportant de 3 à 11 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations,

25 - le terme hétérocycloalkyle désigne un groupement mono ou bicyclique saturé ou insaturé par 1 ou 2 insaturations, contenant de 4 à 11 chaînons et possédant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,

l'expression "éventuellement substitué" affectée aux termes cycloalkyle, aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, signifie que ces groupements peuvent être substitués par 1 à 3

substituants, identiques ou différents, choisis parmi alkyle, alkoxy, halogène, hydroxy, perhalogénoalkyle, nitro, amino (non substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle), acyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyles), acylamino (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle), alkoxycarbonyl, formyle, carboxy, sulfo, cyano, étant entendu que les groupements aryle ou hétéroaryle peuvent être en plus substitués par un ou deux groupements oxo sur la partie non aromatique et les groupements cycloalkyle ou hétérocycloalkyle peuvent être substitués également par un ou deux groupements oxo.

5

10

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels n et m sont égaux chacun à 1, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

3- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 ou 2 pour lesquels p est égal à 1 leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15

4- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 3 pour lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20

5- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 4 pour lesquels X représente un groupement -N(R)-, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

6- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 5 pour lesquels W :

25

- représente un groupement $-C(O)-NR_1R_2$ où R_1 , R_2 représentent un groupement alkyle ou un atome d'hydrogène, ou alors R_1 , R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les portent un groupement choisi parmi pyrrolyle, pipérazinyle, pipéridinyle, morpholino, azépanyle, thiomorpholino, et octahydrocyclopentapyrrolyle,
- représente un groupement $-N(R_1)-C(O)-R_2$, où R_1 , R_2 représentent indépendamment un

atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,
leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

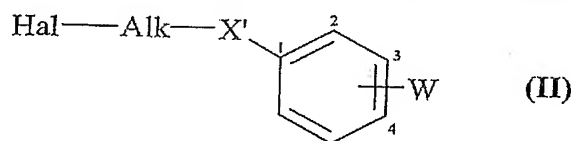
5 7- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 6 pour lesquels Alk représente une chaîne alkylène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10 8- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 7 pour lesquels n, m et p valent 1, Alk représente un groupement propylène, W représente un groupement $-C(O)-NR_1R_2$ où R_1, R_2 représentent indépendamment un groupement alkyle ou un atome d'hydrogène, et W se trouve en position 4 du groupement phényle sur lequel il est fixé, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15 9- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 8 qui est le 4-(3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ylpropoxy)benzonitrile, ses énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable

10- Composés de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 8 qui est le 4-(3-hexahydrocyclopenta[c]-pyrrol-2(1H)-ylpropoxy)benzamide, ses énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

20 11- Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

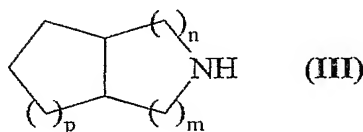


dans laquelle :

Alk est tel que défini dans la formule (I), Hal représente un atome d'halogène, X' représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement $-N(p)-$, où (p) représente un atome d'hydrogène, un groupement de protection classique de l'atome

d'azote ou un groupement alkyle, et W est tel que défini dans la formule (I),

composé de formule (II) qui après déprotection éventuelle, se condense en milieu basique avec un bicyclic de formule (III) :

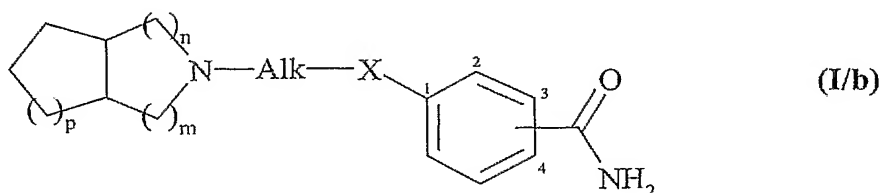


5 dans laquelle :

n, m et p sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I),

■ composé de formule (I) qui, lorsque W représente un groupement cyano, réagit avec la soude ou la potasse,

10 pour conduire au composé de formule (I/b) :



cas particulier des composés de formule (I) pour lequel Alk, n, m, p et X sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I),

- 15 - qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
 - dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
 - que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

20 étant entendu :

- qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les groupements carbonyles, thiocarbonyles, amino, alkylamino du réactif de départ (II) peut être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,
 - que les réactifs (II), et (III) sont préparés selon des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.
- 25

12- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

5 13- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles, en tant que médicament, dans le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives, ainsi que dans le traitement des troubles de l'humeur, des crises convulsives, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité et de la douleur.

10 14- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles, en tant que médicament, dans le traitement des déficits cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff, et les démences frontales et sous-corticales d'origines vasculaires ou autres.

15 15- Utilisation de composition pharmaceutique selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives, ainsi que dans le traitement des
20 troubles de l'humeur, des crises convulsives, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité et de la douleur.

25 16- Utilisation de la composition pharmaceutique selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des déficits cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff, et les démences frontales et sous-corticales d'origines vasculaires ou autres

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		38093	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		04 01 690	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés azabicycliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense F-92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CASARA	
Prénoms		Patrick	
Adresse	Rue	740, chemin Pré Seigneur	
	Code postal et ville	78670	VILLENES SUR SEINE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CHOLLET	
Prénoms		Anne-Marie	
Adresse	Rue	15, avenue Charles de Gaulle	
	Code postal et ville	78230	LE PECQ (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DHAINAUT	
Prénoms		Alain	
Adresse	Rue	7, rue Guipières	
	Code postal et ville	78400	CHATOU (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 20 février 2004			
François RIVIERE, Ingénieur Brevets			

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2. .

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier
(facultatif)

38093

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

0401690

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux dérivés azabicycliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

LES LABORATOIRES SERVIER

12, place de La Défense

F-92415 COURBEVOIE Cedex.

FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom

BERT

Prénoms

Lionel

Adresse

Rue

8, boulevard de Ménilmontant

Code postal et ville

75020

PARIS (France)

Société d'appartenance *(facultatif)*

Nom

LESTAGE

Prénoms

Pierre

Adresse

Rue

9, allée de la Grande Terre

Code postal et ville

78170

LA CELLE SAINT CLOUD (France)

Société d'appartenance *(facultatif)*

Nom

LOCKHART

Prénoms

Brian

Adresse

Rue

1, résidence La Trouée

Code postal et ville

78810

FEUCHEROLLES (France)

Société d'appartenance *(facultatif)***DATE ET SIGNATURE(S)****DU (DES) DEMANDEUR(S)****OU DU MANDATAIRE**

(Nom et qualité du signataire)

Le 20 février 2004

François RIVIERE, Ingénieur Brevets

